

NEuroNotesz I. A mélyagyi stimuláció és a disztónia elméleti vonatkozásai

NEuroNotes I. The theoretical background of deep brain stimulation and dystonia

Nagy Edit PhD

SZTE, ETSZK, Fizioterápiás Tanszék

Absztrakt

Háttér: A normál mozgásaink tanulásához és kivitelezéséhez elengedhetetlen az idegrendszerünk épsége és megfelelő működése, ebben a bazális ganglionok fontos szerepet játszanak.

Cél: A cikk célja áttekinteni a bazális ganglionok normál funkcióit, a motoros kontrollban betöltött szerepét és a disztónia kapcsán megjelenő változásokat, illetve a mélyagyi stimuláció (Deep Brain Stimulation, DBS) szerepét a terápiában.

Anyag és módszer: A cikk fókuszában a bazális ganglionok motor kontrollban betöltött szerepe és a disztónia egyik kezelési módszerének elméleti háttere áll.

Eredmények: Bemutatásra kerülnek aktuális tények és kérdések illetve néhány bizonyíték.

Limitációk: Az áttekintés nem teljes körű, inkább kérdésfelvető és ismeretterjesztő jellegű.

Konklúziók: A bazális ganglionok mozgásban betöltött szerepe és a disztónia megismerése és megértése nagyban hozzájárul a kezelés sikeréhez.

Kulcsszavak: bazális ganglionok, mozgásszabályozás, disztónia, DBS

Abstract

Background:

The proper function of the central nervous system is essential in normal motor learning and by accomplishing normal motor tasks. The basal ganglia play an important role in these functions.

Objective: The objective of this paper is to review the neurophysiological basic knowledge concerning the basal ganglia functions in the context of dystonia, furthermore, presenting a therapeutical approach, the Deep Brain stimulation (DBS).

Material and methods: This paper focuses on the basal ganglia function and dystonia.

Results: Actual facts, questions and some evidences are reviewed.

Limitations: This review is not a systematic one, only a short highlight of some influencing factors and questions.

Conclusion: The knowledge and awareness concerning basal ganglia function and dysfunction in case of dystonia is crucial in the treatment of dystonic patients.

Key words: basal ganglia, motor control, dystonia, DBS

Háttér

A normál mozgásaink tanulásához és kivitelezéséhez elengedhetetlen az idegrendszerünk épsége és megfelelő működése. A mozgások tanulásában a kisagy mellett a bazális ganglionok elemi szerepet töltenek be. A normál izomtónus kialakításában is fontos tényező a bazális ganglionok megfelelő, kiegyensúlyozott működése. Így a gyógytornászok számára fontos elméleti háttérrel nyújt a bazális ganglionok normál és patológiás funkcióinak megismerése.

Cél

A cikk célja röviden áttekinteni a bazális ganglionok normál funkcióit, a motoros kontrollban betöltött szerepét és a disztónia kapcsán megjelenő változásokat, illetve a mélyagyi stimuláció (DBS) szerepét a terápiában.

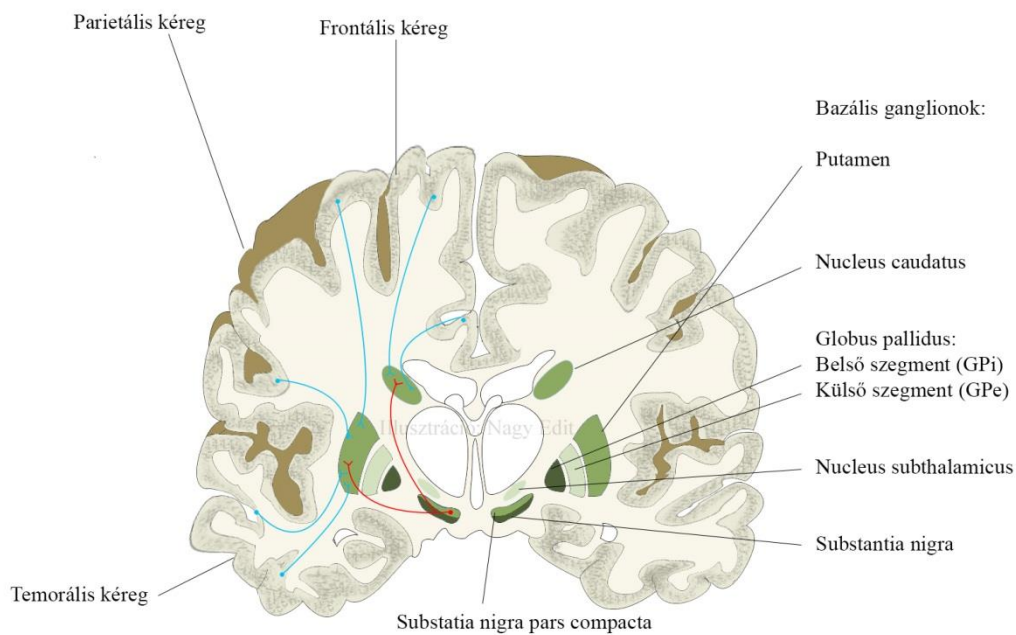
Bazális ganglionok szerepe a normál mozgásban

A bazális ganglionok szabályozzák az egyéb motoros szabályozó rendszerekkel az izom összehúzódást, a kifejtett erőt, a többbízületi mozgásokat és a mozgásszekvenciákat (különösen a belsőleg generált és vezetett mozgássorokat, tehát amikor a mozgást emlékezet alapján vezéreljük és nem külső, például vizuális információk alapján szervezzük), továbbá a mozgáskomponensek és mozgások egymásutániságát.

A bazális ganglionokhoz tartoznak:

- Nucleus caudatus
- Putamen
- Globus pallidus (pallidum)
- Nucleus subthalamicus
- Substantia nigra, nucleus ruber

Ezen túlmenően néha a thalamus motoros magvait is a bazális ganglion rendszerhez sorolják (1. ábra). A fent említett funkciókhoz szükséges információt elsődlegesen az agykéreg szolgáltatja, tehát a bazális ganglionok nem kapnak direkt szenzoros információt, a motoros rendszer más központjaival ellentétben a bazális ganglionok nem állnak direkt összeköttetésben a gerincvelővel [DeLong, 2000].

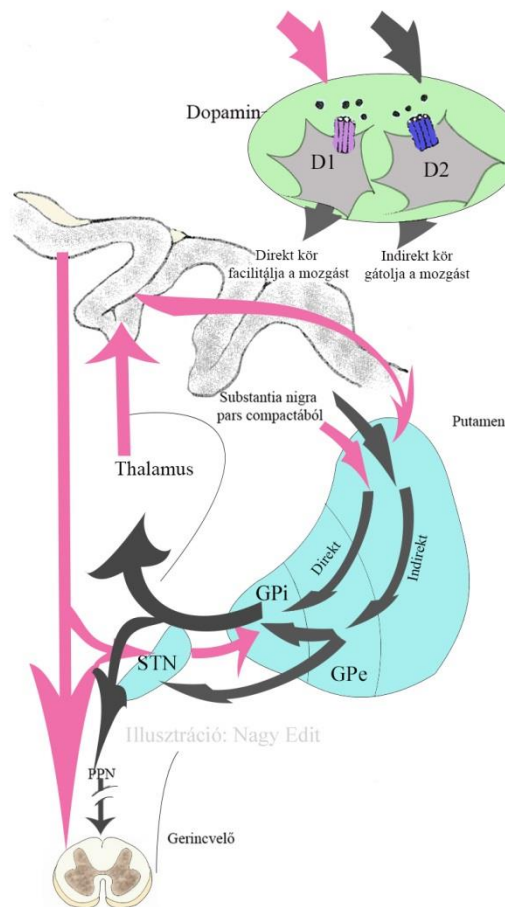


1. ábra
A bazális ganglionok és bemeneti információik

A bazális ganglionok belső összeköttetéseiben egy kivétellel a gátló hatású γ -amino vajsav (GABA) az ingerületátvivő anyag. Kivételt képez a nucleus subthalamicus, ahol az egyetlen serkentő neurotranszmitter keletkezik, tehát a glutamát hatására facilitálja a globus pallidus belső szegmentjének működését. Kívülről, a kéreg felől természetesen érkeznek serkentő hatások. A kérgi motoros területek glutamát kibocsátásával serkentik a putamen működését. A direkt körön keresztül a putamen gátolja az output (kimeneti) magvakat. Mivel a kimeneti magvak hatása alapvetően gátlás a thalamus motoros magvain, a megnőtt putamen input végeredménye a motoros thalamus megnőtt serkentése a kérgi motoros területeken, ezért nő az aktivitás a kortikofugális pályákban. A *direkt kör tehát facilitálja a mozgást*, mert időlegesen elnyomja a Globus pallidus internus (GPi) thalamusra gyakorolt tónusos gátlását.

Az indirekt kör a putamenből indul, gátolja a globus pallidus externust, mely gátolná a nucleus subthalamicust, így a nucleus subthalamicus serkenti a globus pallidus pars internát, ami fokozza gátló hatását a motoros thalamuson. Végeredményben tehát az *indirekt kör gátolja a kortikofugális pályák aktivitását, így a mozgást magát*.

A substantia nigra pars compactájában termelődő dopamin azáltal befolyásolja a motoros kéreg aktivitását, hogy két fajta receptorhoz kötődik a bazális ganglion körökben: D_1 és D_2 receptorokhoz. A D_1 receptorhoz kötődő dopamin *facilitálja a direkt kör aktivitását*, míg a D_2 receptorhoz kötődve a dopamin az *indirekt kör aktivitását gátolja*, tehát végeredményben a két párhuzamos kör (D_1 receptor által facilitált direkt kör és a D_2 receptor által gátolt indirekt kör) ugyanahhoz a hatáshoz vezet végül, vagyis a talamokortikális neuronok *csökkent gátláshoz és a kéregből indított mozgások facilitálásához* [DeLong, 2000].



2. ábra

A bazális ganglion – talamokortikális körök anatómiai összeköttetései és a párhuzamos direkt és indirekt körök a striatum és a bazális ganglion output magvak között, normál körülmények esetén. A dopamin receptorok két típusa (D1 és D2) a striatumban különböző output neuron csoportokban helyezkednek el, melyből a direkt és indirekt körök indulnak ki. A gátló köröket sötétszürke nyilak, a serkentő összeköttetéseket rózsaszín nyilak jelölik. GPe: Globus Pallidus externus, GPi: Globus Pallidus internus, STN: Nucleus subthalamicus, PPN: Nucleus Pedunculopontinus.

A normál mozgásunk tehát a striatumból a pallidumba futó *direkt és indirekt körök közötti kritikus egyensúly* függvénye. Nagyon kevés ismeret áll rendelkezésünkre arról, hogy a direkt és indirekt körök integrációja a globus pallidus belső szegmentjében (GPi) hogyan befolyásolja bazális ganglionok kimeneti jeleit.

Az egyik lehetséges magyarázat, hogy az egy bizonyos mozgással kapcsolatos szignálok mind a direkt mind az indirekt körön keresztül átszűrődik ugyanahhoz a pallidális neuron csoporthoz. Ez az elrendezés tenné lehetővé, hogy az indirekt körből származó jelek vesznek részt a mozgás leállításában, fékezésében és feltehetőleg a mozgás folyamatosságában, akadálytalanságában segédkeznek, míg egyidejűleg a direkt körből származó jelek pedig facilitálják a mozgást. Ez a reciprok szabályozás elmélet egybecsengene a bazális ganglionoknak a mozgás amplitúdó vagy sebesség beállításában, finom hangolásában betöltött egyértelmű szerepével.

Egy alternatív magyarázat szerint az egy bizonyos mozgással kapcsolatos szignálok a direkt és indirekt körökön keresztül elkülönült neuron csoportokhoz fut a bazális ganglionok kimeneti magvaiban. Ez a konfiguráció magyarázná, hogy a skeletomotoros körök a bazális ganglionokban kettős szerepet játszanak az akaratlagos mozgások modulálásában, azáltal, hogy mind megerősítik a kiválasztott mozgásmintát (a direkt kör segítségével), mind elnyomják a potenciálisan konkurens mozgásmintákat az indirekt körök segítségével [DeLong, 2000].

Disztónia

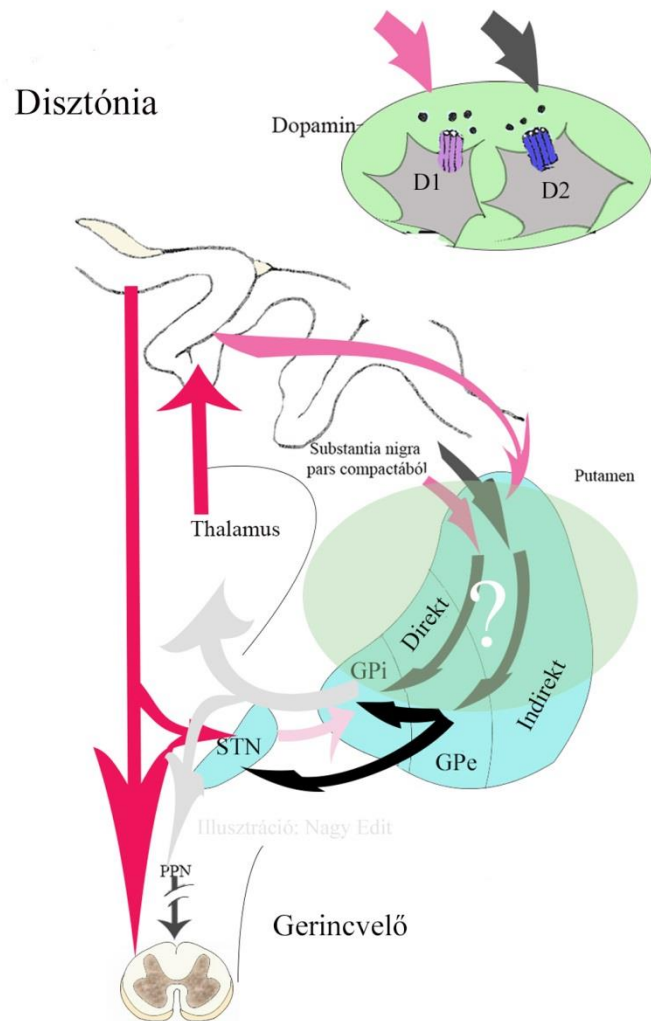
A *disztónia* olyan mozgás rendellenesség, amelyre jellemző a direkcionális és gyakran fenntartott jellegű mintába rendeződött akaratlan izom kontrakció, mely csavaró jellegű és ismétlődő mozgásokat vagy abnormális testtartást okoz [Fahn, 1987; Tarsy, 2006]. A disztóniák csoportja igen heterogén, gyermek és felnőtt korban is előfordulnak, súlyos mozgáskorlátozottságot okoznak. Jellemzetességük az akaratlan konkurens izom kontrakciók az antagonista működésű izompárokban, mely csavaró, vonagló testtartások kialakulásához vezet. Ezek a mozgások változatosak sebességük és időtartamuk szerint, és a beteg által végzett aktivitástól és testtartástól függnnek, extrém esetekben rögzülnek ezek a testtartások [Tarsy, 2006].

Klasszifikáció

A *disztóniák klasszifikációjának* alapját három kritérium adja: az anatómiai lokáció (fokális, szegmentális vagy generalizált), etiológia (elsődleges/primer, másodlagos/szekunder vagy tüneti/szimptomatikus) és a megjelenésének ideje (juvenilis vagy felnőttkori kezdet). A primer disztóniák (különösen a generalizált) örökletesek és a genotípus alapján további alcsoportokat különböztethetünk meg. Habár a disztónia pontos mechanizmusa nem egészen tisztázott, számos bizonyíték sugallja, hogy a háttérben a bazális ganglionok diszfunkciója fontos szerepet játszik [Hu, 2014].

A disztónia patofiziológiája

A GPi a bazális ganglionok legnagyobb kimenetei magcsoportja, amelyből az információ a thalamus motoros magvaihoz fut a szupplementer motoros kéregből érkező leszálló jelekkel együtt [Breakefield, 2008]. Bizonyítást nyert a GPi abnormális aktivitása disztónia esetén és feltételezhető a csökkent gátlás a GPi felől a thalamo-kortikális körökön (3. ábra).



3. ábra

A bazális ganglionok funkciójának feltételezett szematikus változása disztónia esetén. A szürke és fekete nyilak színintenzitásuk alapján normál, csökkent vagy megnövelt gátlást jelentenek a normál működéshez képes (2. ábra), míg a piros különböző árnyalatai serkentést jelölnek a fenti logika mentén.

Mi a mélyagyi stimuláció (DBS)?

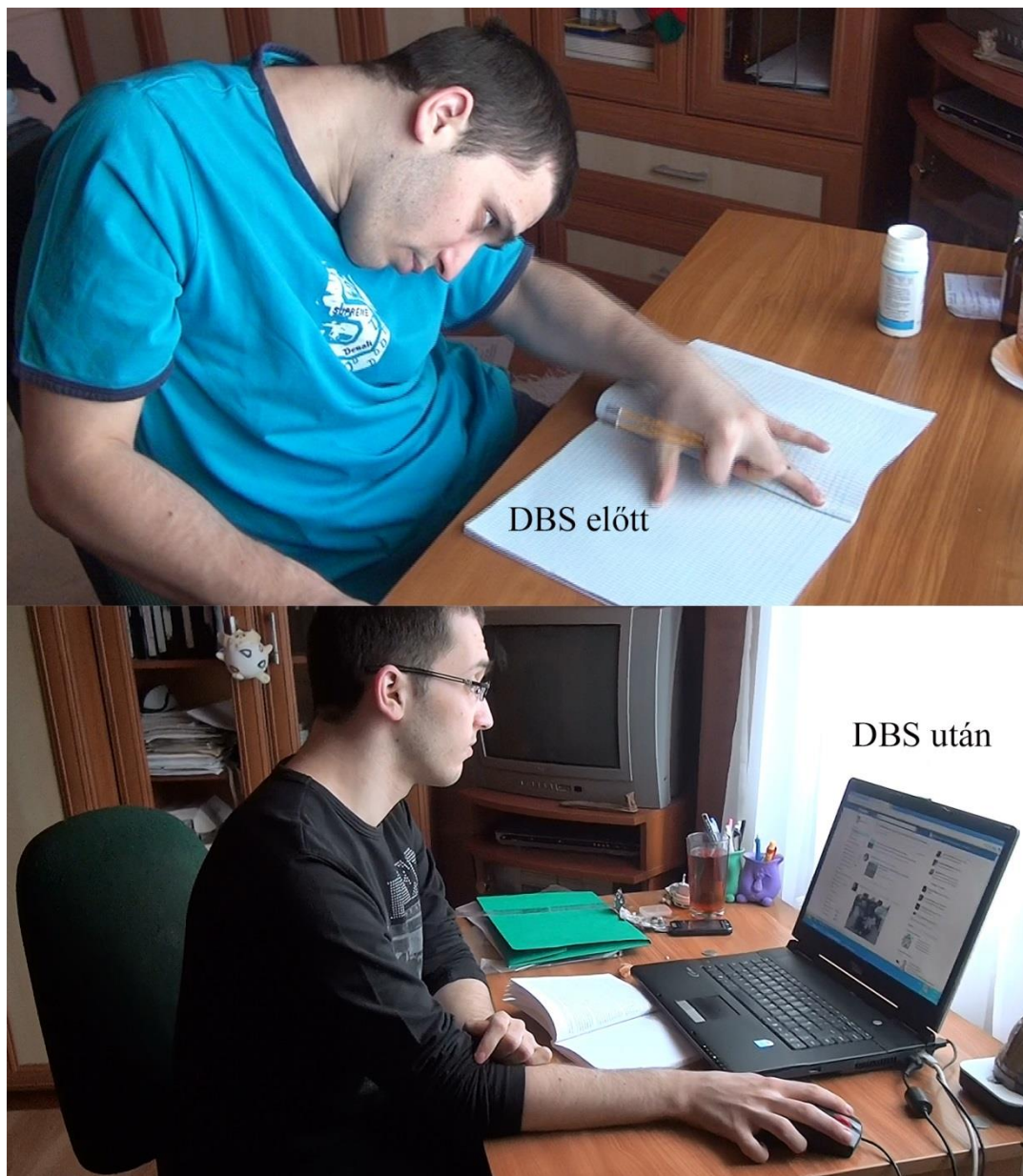
A DBS: deep brain stimulation a gyógyszerekre nem reagáló disztóniák egyik kezelési lehetősége [Tarsy, 2006; Lubarr 2011]. A DBS kezelés magába foglalja a GPi-be stereotaxiás módszerrel végzett elektróda beültetést és a stimulátor későbbiekben elvégzett beállítását „finomhangolását” [Pinsker, 2009; Marks, 2005]. A DBS eszközhöz tartoznak a mélyagyi célpontba ültetett elektródák, un.leadek, azokat a stimulátorral összekötő toldalék kábelek, amelyek egy a mellkas bőre alá ültetett, kívülről programozható, terápiás elektromos jeleket közvetítő stimulátorhoz (Pulzus Generator PG) illeszkednek [Tarsy, 2006; Alterman, 2007; Marks, 2005]. Az új MRI kompatibilis eszközöknek már nincs toldalékkábele, a leadek közvetlenül a stimulátorba vannak bekötve. Az új szegmentált leadek lehetővé teszik a stimuláció irányának megválasztását is, ami disztóniában különös jelentőséggel bír a nem kívánt motoros mellékhatások elkerülése céljából, hiszen a leadeket a capsula interna hátsó szára mellé, a globus pallidus internusba implantálják [Kovács, 2012].

A DBS lehetséges hatásmechanizmusa

A disztónia háttérében álló abnormális GPi aktivitást a DBS megkísérli helyreállítani és felülmúlni a neurális képletek patológiás jeleit/kitöréseit [Breakefield, 2008; Marks, 2005; Alterman, 2007]. Azonban, a disztónia ismeretlen patofiziológiája [Vitek, 2002] miatt a GPi DBS mechanizmusáról rendelkezésre álló tudás limitált. Feltételezhető, hogy a GPi DBS megnöveli a stimulált magvak kimeneti aktivitását, ezáltal modulálja a bazális ganglionok teljes thalamokortikális hálózatát. Ez a stimuláció által indukált aktivitási minta szabályozás, meggátolja a patológiás kitörések átvitelét és a hálózat oszcillációs aktivitását, amely a betegség tüneteinek csökkenésében nyilvánul meg [Miciocinovic, 2013].

Az alábbiakban egy feltehetőleg juvenilis, primer, generalizált disztóniás beteg GPi DBS előtti és utáni testtartását mutatjuk be az íráshoz, egérhasználathoz szükséges funkcionális ülő helyzetben. A disztónia következményeként károsodott a poszturális kontroll és a funkcionális mozgásokhoz szükséges proximális stabilitás is zavart szenvedett, a normál funkciót a készség szintű mozgásminták előhívását, mint például az írás vagy egérhasználat nagymértékben akadályozzák az akaratlan csavaró jellegű testtartások, melyekkel a beteg folyamatosan küzdött a DBS előtt.

A beteg saját módszereket fejlesztett ki, amelyek segítségével a végtagjai elhelyezésével tudott passzív támaszhelyzeteket kialakítani a fejnek függőleges helyzetben tartása illetve a törzsének a proximális stabilitás biztosítása érdekében. A fotókról látható, hogy a disztóniás tünetek ülő helyzetben csaknem teljesen eltűntek a stimuláció hatására, ami a beteg életminőségét nagyságrendekkel javította (4. ábra).



4. ábra
A testtartás változása DBS hatására

Limitáció

Az áttekintés nem teljes körű, inkább kérdésfelvető és ismeretterjesztő jellegű.

Konklúzió

A DBS csökkentheti a disztónia fő tüneteit és javíthatja a betegek életminőségét, ahogyan ezt a pécsi neuromodulációs centrum eredményei is bizonyítják. A 40 betegen végzett vizsgálat adatai szerint a disztónia súlyossága primer disztóniában szignifikánsan javult, míg az életminőség mind primer, mind szekunder disztóniában lényegesen javult az utánkövetéses

vizsgálatok alapján [Deli és mtsai 2012]. A bazális ganglionok mozgásban betöltött szerepe és a disztónia megismerése és megértése nagyban hozzájárul a kezelés sikeréhez. Valadas és munkatársai Európa számos országára kiterjedő, a disztónia kezelésére vonatkozó vizsgálatának konklúziójában prioritásként első helyen említi a képzés és továbbképzés szerepét a disztónia kezelésében közreműködő szakemberek (orvosok, nővérek, gyógytornászok, beszédterapeuták, ergoterapeuták) esetében [Valadas és mtsai, 2016]. A disztóniás tünetek csökkentése DBS segítségével lehetővé teszi, a normális vagy közel normális izomtónus helyreállítását. Majd ennek következtében, a már megtanult készségek, mozgásszekvenciák újbóli megjelenését, melyet nem gátolnak fenntartott izom kontrakciók, csavarodó testtartások és oszcilláló mozgásismétlődések. Ezáltal az új mozgások tanulásának esélye is nagymértékben javulhat a kezelés hatására, melyek a gyógytornászok mindennapi munkájának alapját képezik.

Lábjegyzet: A cikkben használt illusztrációk (© Nagy Edit) egy része, a „Neuroverzum A motoros kontroll, mint a rehabilitáció alapja” című tervezés alatt álló tankönyv részét képezik. A fényképes illusztráció a beteg írásos beleegyező nyilatkozata alapján került a cikkbe, nem kérte arcának kimaszkolását.

Irodalomjegyzék:

Alterman RL, Tagliati M: Deep brain stimulation for torsion dystonia in children. Childs Nerv Syst, 2007, Sep, 23(9), 1033-40.

Breakefield XO, Blood AJ, Li Y, Hallett M, Hanson PI, Standaert DG: The pathophysiological basis of dystonias. Nat Rev Neurosci, 2008, Mar, 9(3), 222-34.

Deli G, Balás I, Komoly S, Dóczi T, és mtsai Dystonia kezelése mély agyi stimulációval: 40 eset tapasztalatainak összefoglalása. Ideggyogy Sz. 2012 Jul 30;65(7-8):249-60.

DeLong, M: Basal ganglia. In: Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM: Principles of Neural Science. Fourth edition, The McGraw-Hill Companies, 2000, 853-867.

Fahn S (Ed): Movement disorders 2. London, Buttersworth, 1987.

Hu W, Stead M: Deep brain stimulation for dystonia. Transl Neurodegener, 2014, 3: 2.

Kovács N, Janszky J, Nagy F, Balás I: Changing to interleaving stimulation might improve dystonia in cases not responding to pallidal stimulation. MovDisord, 2012, Jan, 27 (1),163-5

Lubarr N, Bressman S: Treatment of generalized dystonia. Curr Treat Options Neurol, 2001, Jun, 13 (3), 274-89.

Marks WJ: Deep Brain Stimulation for Dystonia. *Curr Treat Options Neurol*, 2005, May, 7(3), 237- 243.

Miocinovic S, Somayajula S, Chitnis S, Vitek JL: History, applications, and mechanisms of deep brain stimulation. *JAMA Neurol*, 2013, 70, 163–171.

Pinsker MO, Volkmann J, Falk D, Herzog J, Steigerwald F, Deuschl G, et al.: Deep brain stimulation of the internal globus pallidus in dystonia: target localisation under general anaesthesia. *Acta Neurochir (Wien)*, 2009, Jul, 151(7), 751-8.

Tarsy D, Simon DK: Dystonia. *N Engl J Med*, 2006, 355, 818–829.

Valadas A, Contarino MF, Albanese A, et al. Management of dystonia in Europe: a survey of the European network for the study of the dystonia syndromes. *Eur J Neurol*. 2016 Apr;23(4):772-9.

Vitek JL: Pathophysiology of dystonia: a neuronal model. *Mov Disord*, 2002, 17 (Suppl 3), S49–S62.